

## PREPARATION OF SUSTAINED RELEASE MICROCAPSULE

**Publication number:** JP60100516

**Publication date:** 1985-06-04

**Inventor:** OKADA HIROAKI; OGAWA TAIRIYOU; YASHIKI KOUJI

**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD

**Classification:**

**- international:** A61K9/66; A61K9/16; A61K9/52; A61K38/05; A61K38/08; A61K38/09; A61K38/22; A61K38/33; A61K38/37; B01J13/02; B01J13/12; A61K9/16; A61K9/52; A61K38/05; A61K38/08; A61K38/22; A61K38/33; A61K38/36; B01J13/02; B01J13/06; (IPC1-7): A61K9/66

**- european:** A61K9/16H6D4; A61K9/16P4; A61K38/05; A61K38/08; A61K38/09; A61K38/33; A61K38/37; B01J13/02; B01J13/12B

**Application number:** JP19830207760 19831104

**Priority number(s):** JP19830207760 19831104

**Also published as:**

-  EP0145240 (A2)
-  US5061492 (A1)
-  US4917893 (A1)
-  US4711782 (A1)
-  US4652441 (A1)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract of **JP60100516**

PURPOSE: To obtain the titled capsule efficiently, by using a solution containing a water-soluble drug and a substance to retain a drug as an inner water layer, raising the viscosity of it to a specific viscosity or solidifying it, preparing an emulsion by the use of a solution containing a high-molecular-weight polymer as an oily layer, subjecting it to drying method in water. CONSTITUTION: A W/O type emulsion comprising 0.001-90wt% water-soluble drug (having high hydrophilic nature and low partition coefficient of oil and water; polypeptide such as leuteinizing hormone-releasing hormone, etc., having physiological activity, antibiotic such as gentamicin, etc., antipyretic, analgesic, anti-inflammatory drug, etc. such as sodium salicylate, etc.), and a solution containing 0.05-80wt% substance to keep a drug (e.g., natural or synthetic rubber, high polymer compound) is prepared. In the operation, viscosity of the inner water layer is raised to >=about 500cp or it is solidified, the prepared emulsion is subjected to drying method in water, to give a sustained release microcapsule of the water-soluble drug. It has low aggregation of capsule each other, and uniform sphericity.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A) 昭60-100516

⑫ Int. Cl. 4

A 61 K 9/66

識別記号

府内整理番号

6742-4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)6月4日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全15頁)

⑭ 発明の名称 徐放型マイクロカプセルの製造法

⑮ 特願 昭58-207760

⑯ 出願 昭58(1983)11月4日

⑰ 発明者 岡田 弘晃 吹田市山田南44番11-704号

⑰ 発明者 小川 泰亮 茨木市中穂積1-7番32-503号

⑰ 発明者 矢敷 孝司 宝塚市泉が丘20番18号

⑰ 出願人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地

⑰ 代理人 弁理士 天井 作次

明細書

1. 発明の名称

徐放型マイクロカプセルの製造法

2. 特許請求の範囲

水溶性薬物および薬物保持物質を含む液を内水層とし、高分子重合物を含む溶液を油層とするW/O型乳化物をつくり、この場合内水層を粘度約5000cp以上に増粘ないし固化し、ついで、得られた乳化物を水中乾燥法に付することを特徴とする水溶性薬物の徐放型マイクロカプセルの製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、水溶性薬物の徐放型マイクロカプセルの製造法に関するもの。

長期間の投与を必要とする薬物については、種々の剤型が試験されている。その中でも、特開昭57-118512号公報には、鉱物油、植物油などのコアセルベーション剤を用いた相分離法によるマイクロカプセル化が開示されているが、このような方法で得られたマイクロカプセルは、製

造の過程で粒子同士が粘着し易いという欠点を有する。

このような事情に鑑み、本発明者らは、水溶性薬物の徐放型製剤を開発するため、継続研究したところ、三層エマルションを形成し水中乾燥法によってマイクロカプセル化する過程において、内水層を高粘度ないし固化することによって、効率よく、優れた性質を有するマイクロカプセルを得ることができることを見い出し、これに基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

本発明は、水溶性薬物および薬物保持物質を含む液を内水層とし、高分子重合物を含む溶液を油層とするW/O型乳化物をつくり、この場合の内水層を約5000cp以上に増粘ないし固化し、ついで得られた乳化物を水中乾燥法に付することを特徴とする水溶性薬物の徐放型マイクロカプセルの製造法である。

本発明で用いられる水溶性薬物とは、親水性が強く、油水分配率の小さいものが挙げられる。油水分配率の小さいものとは、たとえばオクタノ-

特開昭60-100516(2)

ル／水間の油水分配率が約0.1以下のものをいう。

該水溶性薬物としては、特に限定されないが、生理活性を有するポリペプチド、その他の抗生素質、抗腫瘍剤、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、鎮咳去痰剤、鎮静剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、抗凝血剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤、麻薬拮抗剤などが挙げられる。

本発明で用いられる生理活性を有するポリペプチドとしては、2個以上のペプチドによって構成されるもので、分子量約200～80000のものが好ましい。

該ポリペプチドの具体例としては、たとえば黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)、これと同様の作用を有する誘導体であって、式(I)  
(Pyr)Glu-R<sub>1</sub>-Trp-Ser-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-Arg-Pro-R<sub>5</sub> (I)  
(R<sub>1</sub>はHis, Tyr, Trpまたはp-NH<sub>2</sub>-Phe, R<sub>2</sub>はTyrまたはPhe, R<sub>3</sub>はGlyまたはD型のアミノ

酸残基, R<sub>4</sub>はLeu, IleまたはNle, R<sub>5</sub>はGly-NH-R<sub>6</sub> (R<sub>6</sub>はHまたは水酸基を有しまたは有しない低級アルキル基)またはNH-R<sub>6</sub> (R<sub>6</sub>は前記と同意義)を示す。)で表わされるポリペプチドまたはその塩が挙げられる〔米国特許第3,853,837,同第4,008,209,同第3,972,859,英國特許第1,423,083,Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)第78巻第6509～6512頁(1981年)参照〕。

上記式(I)において、R<sub>3</sub>で示されるD型のアミノ酸残基としては、たとえば炭素数が9までのα-D-アミノ酸(例、D-Leu, Ile, Nle, Val, Nval, Abu, Phe, Phg, Ser, Thr, Met, Ala, Trp, α-Aibu)などがあげられ、それらは適宜保護基(例、t-ブチル, t-ブトキシ, t-ブトキシカルボニルなど)を有していてもよい。勿論ペプチド(I)の酸塩、金属錯体化合物もベ

アチド(I)と同様に使用しうる。

式(I)で表わされるポリペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

なお、本明細書においては、上記(I)式においてR<sub>1</sub>=His, R<sub>2</sub>=Tyr, R<sub>3</sub>=D-Leu, R<sub>4</sub>=Leu, R<sub>5</sub>=NHCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>であるポリペプチドを「TAP-144」と称する。

また、該ポリペプチドとしては、LH-RH拮抗物質(米国特許第4,086,219号,同第4,124,577号,同第4,253,997号,同第4,317,815号,同第3,295,26号,同第3,687,02号参照)が挙げられる。

また、さらに該ペプチドとしては、たとえばインスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチン誘導

体(米国特許第4,087,390号,同第4,093,574号,同第4,100,117号,同第4,253,998号参照),成長ホルモン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH),メラノサイト刺激ホルモン(MSH),甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)その塩およびその誘導体(特開昭50-121273号,特開昭52-116465号公報参照),甲状腺刺激ホルモン(TSH),黄体形成ホルモン(LH),卵胞刺激ホルモン(FSH),パソプレシン,パソプレシン誘導体(デスマプレシン[日本内分泌学会雑誌,第54巻第5号第676～691頁(1978)]参照),オキシトシン,カルシトニン,副甲状腺ホルモン,グルカゴン,ガストリシン,セクレチン,パンクリオザイミン,コレシストキニン,アンジオテンシン,ヒト胎盤ラクトゲン,ヒト絨毛性ゴナドトロビン(HCG),エンケファリン,エンケファリン誘導体(米国特許第4,277,394号,ヨーロッパ特許出願公開第3,156,7号公報参照),エンドルフィン,キョウウトルフィン,インターフ

エロン(α型, β型, γ型), インターロイキン(I, II, III), タフトシン, サイモポイエチン, サイモシン, サイモスチムリン, 胸腺液性因子(THF), 血中胸腺因子(FTS)およびその誘導体(米国特許第4229438号参照), およびその他の胸腺因子[医学のあゆみ, 第125巻, 第10号, 835-843頁(1983年)], 胸腺壞死因子(TNF), コロニー誘発因子(CSF), モチリン, デイノルフイン, ボムベシン, ニュウロテンシン, セルレイン, プラディキシン, ウロキナーゼ, アスパラギナーゼ, カリクレイン, サブスタンスP, 神経成長因子, 血液凝固因子の第Ⅸ因子, 第Ⅹ因子, 塩化リゾチーム, ポリミキシンB, コリスチン, グラミシジン, バシドラシンなどが挙げられる。

上記抗腫瘍剤としては、塩酸ブレオマイシン, メソトレキセート, アクチノマイシンD, マイトマイシンC, 硫酸ビンプラステチン, 硫酸ビンクリスチン, 塩酸ダウノルビシン, アドリアマイシン, ネオカルチノスタチン, シトシンアラビノシド,

フルオロウラシル, テトラヒドロフルール-5-フルオロウラシル, クレスチン, ピシバニール, レンチナン, レバミゾール, ベスタチン, アジメキソン, グリチルリチン, ポリI:C, ポリA:U, ポリICLCなどが挙げられる。

上記の抗生素としては、例えはゲンタマイシン, ジベカシン, カネンドマイシン, リビドマイシン, トブライマイシン, アミカシン, フラジオマイシン, シソマイシン, 塩酸テトラサイクリン, 塩酸オキシテトラサイクリン, ロリテトラサイクリン, 塩酸ドキシサイクリン, アンピシリン, ピペラシリン, チカルシリン, セファロチン, セファロリジン, セフォチアム, セフスロジン, セフメノキシム, セフメタゾール, セファゾリン, セフオタキシム, セフォベラゾン, セフチゾキシム, モキソラクタム, チエナマイシン, スルファゼシン, アズスレオナムなどが挙げられる。

上記の解熱, 鎮痛, 消炎剤としては、サリチル酸ナトリウム, スルビリン, フルフェナム酸ナトリウム, ジクロフェナックナトリウム, インドメ

タシンナトリウム, 塩酸モルヒネ, 塩酸ペチジン, 酒石酸レボルファノール, オキシモルフォンなどが、鎮咳去痰剤としては、塩酸エフェドリン, 塩酸メチルエフェドリン, 塩酸ノスカビン, リン酸コデイン, リン酸ジヒドロコデイン, 塩酸アロクラマイド, 塩酸クロフェジアノール, 塩酸ピコベリダミン, クロベラスチン, 塩酸プロトキロール, 塩酸イソプロテノール, 硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリンなどが、鎮静剤としては、塩酸クロルプロマジン, プロクロルペラジン, トリクロベラジン, 硫酸アトロビン, 奥化メチルスコポラミンなどが、筋弛緩剤としては、メタンスルホン酸ブリジノール, 塩化ツボクラリン, 奥化パンクロニウムなどが、抗てんかん剤としては、フェニトイソナトリウム, エトサクシミド, アセタゾラミドナトリウム, 塩酸クロルジアゼボキシドなどが、抗潰瘍剤としては、メトクロプロミド, 塩酸ヒスチジンなどが、抗うつ剤としては、イミップラミン, クロミップラミン, ノキシプロチリン, 硫酸フェネルジンなどが、抗アレルギー剤としては、

塩酸ジフェンヒドラミン, マレイン酸クロルフェニラミン, 塩酸トリベレナミン, 塩酸メトジラジン, 塩酸クレミゾール, 塩酸ジフェニルピラリン, 塩酸メトキシフェナミンなどが、強心剤としては、トランスキオキソカンファー, テオフィロール, アミノフィリン, 塩酸エチレフリンなどが、不整脈治療剤としては、塩酸プロプロノール, 塩酸アルブレノロール, 塩酸アフェトロール, 塩酸オキシブレノロールなどが、血管拡張剤としては、塩酸オキシフェドリン, 塩酸ジルチアゼム, 塩酸トラゾリン, ヘキソベンジン, 硫酸バメタンなどが、降圧利尿剤としては、ヘキサメトニウムプロミド, ペントリニウム, 塩酸メカミルアミン, 塩酸エカラジン, 塩酸クロニジンなどが、糖尿病治療剤としては、グリミジンナトリウム, グリビザイド, 塩酸フェンフォルミン, 塩酸ブフォルミン, メトフォルミンなどが、抗凝血剤としては、ヘパリンナトリウム, クエン酸ナトリウムなどが、止血剤としては、トロンボプラスチン, トロンビン, メナジオン亜硫酸水素ナトリウム, アセトメナフト

ン、ε-アミノカプロン酸、トランキサム酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸塩などが、抗結核剤としては、イソニアジド、エタシアートール、パラアミノサリチル酸ナトリウムなどが、ホルモン剤としては、コハク酸ブレドニゾロン、リン酸ナトリウムブレドニゾロン、デキサメタゾン硫酸ナトリウム、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、リン酸ヘキセストロール、酢酸ヘキセストロール、メチマゾールなどが、麻薬拮抗剤としては、酒石酸レバロルファン、塩酸ナロルフィン、塩酸ナロキソンなどが、それぞれ挙げられる。

上記水溶性薬物の使用量は、薬物の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などにより異なるが、内水層中の濃度としては、約0.001%ないし約9.0%（W/W）、より好ましくは0.01%ないし8.0%（W/W）から選ばれる。

本発明で用いる薬物保持物質としては、水溶性で、油層の有機溶媒に溶解し難いもので、水に溶解した状態で、すでに粘性の高い半固体状となる

か、あるいは、何かの外的因子、たとえば温度、pH、金属イオン（Cu<sup>++</sup>, Al<sup>+++</sup>, Zn<sup>++</sup>など）、有機酸（酒石酸、クエン酸、タンニン酸など）あるいはその塩（クエン酸カルシウムなど）、化学結合剤（グルタルアルデヒド、アセトアルデヒドなど）などの作用を与えることによって、より著しく粘度が増大し、半固体状ないしは固体状のマトリックスとなる性質を有する物質をいう。

該薬物保持物質の例としては、天然あるいは合成のゴム質あるいは高分子化合物があげられる。

天然のゴム質としては、アカシアガム、アイルランド苔、カラヤガム、トラガカントガム、グアヤクガム、キサンタンガム、ローカストビーンガムなどが挙げられ、天然の高分子化合物としては、カゼイン、ゼラチン、コラーゲン、アルブミン（例、ヒト血清アルブミン）、グロブリン、フィブリリンなどの蛋白質、セルロース、デキストリン、ペクチン、デンプン、麥芽、マンナンなどの炭水化物が挙げられる。これらは、そのままでもよいし、あるいは、一部化学的に修飾した合成ガム質

たとえば上記の天然のガム質をエステル、エーテルとしたもの（メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コハク酸ゼラチンなど）、加水分解処理したもの（例、アルギン酸ナトリウム、ペクチン酸ナトリウムなど）あるいはこれらの塩などの形でもよい。

合成の高分子化合物としては、たとえば、ポリビニール化合物（ポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、ポリビニールメチルエーテル、ポリビニールエーテルなど）、ポリカルボン酸（ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、カーボポール〔Goodrich社〕など）、ポリエチレン化合物（ポリエチレングリコールなど）、ポリサッカライド（ポリショークロース、ポリグルコース、ポリラクトースなど）およびこれらの塩などが挙げられる。

また、前記の外的因子によって組合、架橋が進行し、高分子化合物となりうるものも含まれる。

これらの化合物の中で、とりわけ、ゼラチン、アルブミン、ペクチンあるいはゼラチンなどが特に好

ましい。

これらの化合物は、1種類でもよく、また複合しても使用され、その使用する量は化合物の種類によって異なるが、内水層中の濃度が約0.05%ないし8.0%（W/W）となる量、さらに好ましくは約0.1%ないし5.0%（W/W）となる量から選ばれるが、後述のW/O型乳化物にしたときの内水層の粘度が当初から約5000cp以上、さらに好ましくは約10000cp以上となる量、あるいは外的因子により内水層の粘度を約5000cp以上、さらに好ましくは約10000cp以上に増大せりるかまたは固化せりる量が必要である。

該高分子重合物としては、水に難溶または不溶で、生体適合性のある高分子重合物を示し、その例としてはたとえば、生体内分解型としてポリ脂肪酸エステル（ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸など）、ポリ-α-シアノアクリル酸エステル、ポリ-β-ヒドロキシ酸、ポリアルキレンオキサレート（ポリトリメ

特開昭60-100516(5)

チレンオキサレート、ポリテトラメチレンオキサレートなど)、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、あるいはその他のポリカーボネット(ポリエチレンカーボネット、ポリエチレンプロピレンカーボネットなど)、ポリアミノ酸(ポリーアーベンジルーエーグルタミン酸、ポリーエーアラニン、ポリーアーメチルーエーグルタミン酸など)などが挙げられる。さらに、生体適合性を有するその他の高分子重合物として、ポリスチレン、ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、アクリル酸とメタアクリル酸との共重合物、ナイロン、テトロン、ポリアミノ酸、シリコンポリマー、デキストラヌステアレート、エチルセルロース、アセチルセルロース、ニトロセルロース、ポリウレタン、無水マレイン酸系共重合物、エチレンビニールアセテート系共重合物、ポリビニールアセテート、ポリビニールアルコール、ポリアクリルアミドなどを挙げられる。これらの重合物は一種でもよく、また2種以上の共重合物、あるいは単なる混合物でもよく、またその塩でもよい。

これらの重合物の中で、特に、注射剤として用いる場合は生体内分解型高分子重合物が好ましく、最も好ましいものとしては、ポリ乳酸、乳酸とグリコール酸との共重合物、あるいはその混合物が挙げられる。

本発明に使用されるこれらの高分子重合物の平均分子量は約2000ないし800000のものが好ましく、より好ましくは約5000ないし200000の範囲から選定される。

上記の高分子重合物として、乳酸-グリコール酸共重合物を用いる場合、その組成比は約100/0ないし50/50が好ましい。

これら高分子重合物の使用する量は、水溶性薬物の薬理活性の強さと、薬物放出の速度および期間などによって決まり、たとえば水溶性薬物に対して1/5ないし10000倍(重量比)の量で調製されるが、好ましくは1ないし1000倍(重量比)の量の重合物をマイクロカプセル基剤として用いるのがよい。

油層中の高分子重合物の濃度は、約0.5ない

し90%( $W/W$ )、さらに好ましくは約2ないし60%( $W/W$ )から選ばれる。

上記商分子重合物を含む溶液(油層)は、高分子重合物を溶媒中に溶解したものが用いられる。

該溶媒としては、沸点が約120°C以下で、かつ水と混和しない性質のもので、高分子重合物を溶解するものであればよく、たとえばハロゲン化アルカン(例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、ジクロロメタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など)、酢酸エチル、エチルエーテル、シクロヘキサン、ベンゼン、ヨーヘキサン、トルエンなどが挙げられ、これらは2種以上混合して用いてもよい。

マイクロカプセルの製造方法は、まず、水に薬物保持物質を前記の濃度になる量を用いて溶解し、これに水溶性薬物を前記の濃度になる量を加えて共に溶解し、内水層とする。

これらの内水層中には、水溶性薬物の安定性、溶解性を保つためのpH調整剤として、炭酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、リ

ン酸またはそれらのナトリウム塩あるいはカリウム塩、塩酸、水酸化ナトリウムなどを添加してもよい。また、さらに水溶性薬物の安定化剤として、アルブミン、ゼラチン、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、デキストリン、ヒアルurons酸ナトリウムなどを、あるいは保存剤として、パラオキシ安息香酸エステル類(メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサールなどを添加してもよい。

このようにして得られた内水層を、高分子重合物を含む溶液(油層)中に加え、ついで乳化操作を行ない、 $W/O$ 型乳化物をつくる。

該乳化操作は、公知の分散法が用いられる。該方法としては、たとえば、遠心振とう法、プロペラ型攪拌機あるいはタービン型攪拌機などのミキサーによる方法、コロイドミル法、ホモジナイザ法、超音波照射法などが挙げられる。

このようにして得られた $W/O$ 型乳化物の内水層の粘度が当初から約5000cp以上、さらに

特開昭60-100516(6)

好ましくは約10000cp以上ある場合は、そのまま次の油層中の溶媒の脱着に移るが、そうでない場合は、何らかの外的因子により内水層の粘度を約5000cp以上、さらに好ましくは約10000cp以上に増大させるか、ないしは固化させる。

その方法としては、たとえば、加熱処理や、冷却して低温にするか、冷媒する方法、pHを酸性またはアルカリ性にする方法、金属イオン（アカシアガムに鉄イオン、カルボキシメチルセルロースにアルミニウムあるいは銅イオン、ベクチン酸ソーダにカルシウムあるいはマグネシウムイオンなど）、有機酸あるいはその塩（アルギン酸ソーダにクエン酸カルシウム、ポリビニールアルコールにアジピン酸あるいは酒石酸など）などを添加する方法などがある。また、化学結合剤（グルタルアルデヒド、アセトアルデヒドなど）によって内水層中の高分子化合物を架橋結合する方法も挙げられる。

加熱処理する方法としては、油層中溶媒の蒸発

を防ぐため密閉容器内で行う必要があり、然硬化温度以上であればよく、たとえば蛋白質の場合、通常、約40°Cないし120°Cの温度で、約5分ないし8時間処理することによって内水層を増粘あるいは固化する。

冷却して低温にする方法としては、約-5°Cないし約35°Cに冷却し、振拌下、約1分ないし6時間冷却を続ける。たとえば、葵天のグル化温度は約40°Cであり、乳化時は約50°Cないし80°Cに加熱して行い、その後、上記条件下で固化する。いずれの内水層の場合も、約-60°Cないし0°Cまで冷却して凍結させてもよいが、その場合は油層の固化温度以上にする。

金属イオン、有機酸あるいはその塩などを添加する方法としては、その量は内水層の薬物保持物質の添加量に依存し、約1ないし20倍のモル比であればよく、より好ましくは約1ないし10倍のモル比であればよい。増粘および固化に要する時間は約6時間以内が好ましい。

化学結合剤によって内水層中の高分子化合物を

架橋結合する方法としては、化学結合剤としてはたとえばグルタルアルデヒド、アセトアルデヒドの水溶液~~を用ひ~~、ハロゲンアルカン（クロロホルム、ジクロロメタンなど）、トルエンなどの溶媒に溶解したものが挙げられ、特に後者の油層中溶媒と混合し得る溶液が、内水層の粒子径を増大させないのでより好ましい。内水層に添加した薬物保持物質の量の約2ないし5倍量の化学結合剤を添加し、約1ないし10時間、振拌下反応させる。

さらに具体的に例示すれば、薬物保持物質としてゼラチンを用いる場合、所定の粒子径のW/O型エマルジョンを調整した後、約5ないし30分程、振拌しながら約0ないし10°Cに冷却し、内水層をグル化させ半固体状とする。また、薬物保持物質として寒天を用いる場合はゼラチンよりも低濃度の使用によって所望の半固化型化が得られ、方法としてはゼラチンの場合とほぼ同様に行なえる。さらに、アルブミンを用いる場合は、固型化のためにグルタルアルデヒドなどの結合剤を用い

て行なう。それには、たとえば約5ないし50%のヒト血清アルブミン水溶液に水溶性薬物を溶解し、これを高分子量の有機溶媒中に加え、W/O型エマルジョンを作る。これに、約1ないし50%の濃度で抽出溶解したグルタルアルデヒドの油層と混合し、有機溶媒溶液を加え、振拌下約1ないし10時間反応させ、内水層を固型化させる。この場合、アルブミンのかわりに架橋結合され増粘あるいは固化する物質であればよく、グロブリン、ゼラチン、カゼイン、コラーゲンなどのポリアミノ酸が挙げられる。また、反応後は残存する結合剤を不活性化する目的で、-NH<sub>2</sub>基などの容易に結合剤と反応し得る化合物、たとえばエタノールアミン、アミノ酢酸などを加えてもよい。

また、pHを変化させることによって増粘性を示すもの、たとえば、カルボキシビニールポリマー（カーポボール、B.F. Goodrich社、米国など）などを内水層に添加する場合は、別に水酸化ナトリウムの約1~20%濃度のエタノールあるいは

メタノール溶液をつくり、その少量を調製したW/O型エマルジョンに添加し、内水層の粘度を増大する。

ついで、このようにして調製されたW/O型エマルジョンを水中乾燥法に付す。すなわち、該W/O型エマルジョンをさらに第3層目の水層中に加え、W/O/W型の3層エマルジョンを形成させた後、油層中の溶媒を脱着させ、マイクロカプセルを創成する。

外層の水層中に乳化剤を加えてよく、その例としては、一般に安定なO/W型エマルジョンを形成するものであればいざれでもよいが、たとえば、アニオン界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔Tween 80, Tween 60, アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油酸導体〔HCO-60, HCO-50, 日光ケミカルズ〕など）、あるいはポリビニールピロリドン、ポリビニールアルコール、カ

ルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチンなどが挙げられ、これらの中の一種類か、いくつかを組合せて使用してもよい。使用の際の濃度は約0.01%から20%の範囲から適宜、選定でき、より好ましくは約0.05%から10%の範囲で用いられる。

油層の溶媒の脱着は、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、プロペラ型搅拌機、あるいはマグネットスターラーなどで搅拌しながら徐々に減圧して行なうか、ロータリーエバボレーターなどを用いて、真空度を調節しながら脱着する。この場合、高分子重合物の固化がある程度進行し、内水層から薬物の放出による損失が減少した時点で、溶媒の脱着をより完全にする目的で、W/O/W型エマルジョンを徐々に加温して行なうと所要時間を短縮することができる。また、温度以外の方法で増粘化および固化を行う場合は、単にW/O/W型エマルジョンを搅拌下放置するか、加温するか、窒素ガスなどを吹きつけるかすることなどによって脱着してもよい。この溶媒の

脱着過程は薬物の放出をコントロールするマイクロカプセルの表面構造を大きく左右する重要な過程である。たとえば、脱着の速度を速く行なうことによって、表面に多くの細孔を生じ、またより大きな細孔となり、薬物放出速度を高める。

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいはろ過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離の水溶性薬物、薬物保持物質などを、蒸留水で数回繰返し洗滌し、必要であれば加温し減圧下でマイクロカプセル中の水分の脱着およびマイクロカプセル中の溶媒の脱着をより完全に行なう。

上記で得られたマイクロカプセルは、必要であれば軽く粉碎した後、細粉として、大きすぎるマイクロカプセル部分を除去する。マイクロカプセルの粒子径は、液放性の程度により懸濁剤として使用する場合には、その分散性、通針性を満足させる範囲であればよく、たとえば、平均径として約0.5~400μmの範囲が挙げられ、より好ましくは約2~200μmの範囲にあることが望ま

れる。

このように、本発明の方法によれば、内水層の破壊が少なく、W/O/W型エマルジョン調製時に、高い剪断応力を負荷することができ、粒子径の制御が容易で、効率良く細いマイクロカプセルを製造することができる。また、製造中使用する有機溶媒の量も水中乾燥法より少量ですむことなどから本発明方法は工業的生産上有利である。

また、本発明方法によって製造されたマイクロカプセルは、製造工程中でマイクロカプセル同志の凝集が少なく、球形状のよく整ったマイクロカプセルを得ることができること、また、油層中の溶媒の脱着工程の制御が容易で、それによって、薬物放出速度を左右するマイクロカプセルの表面構造（たとえば薬物の主な放出経路となる細孔の数および大きさなど）を調節することができるなど多くの長所を有している。

本発明のマイクロカプセルは、そのまま創粒剤として生体に投与することができるが、また、個々の製剤に成型して投与することもでき、その上

特開昭60-100516(8)

うな製剤を製造する際の原料物質としても使用され得る。

上記製剤としては、注射剤、経口投与製剤（例、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤）、経鼻投与製剤、坐剤（例、直腸坐剤、陰坐剤）などが挙げられる。

たとえば、本発明のマイクロカプセルを注射剤とするには、本発明のマイクロカプセルを分散剤（例、Tween 80, HCO 60（日光ケミカルズ製）、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など）などをと共に水性懸濁剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどに分散して油性懸濁剤に成形され、徐放性注射剤とする。

さらに、上記のマイクロカプセルの徐放性注射剤は、懸濁剤として、上記の組成以外に、賦形剤

（たとえば、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、ブドウ糖など）を加えて、再分散した後、凍結乾燥もしくは噴霧乾燥して固型化し、用時に、注射用蒸留水あるいは適当な分散媒を加えると、より安定した徐放性注射剤が得られる。

本発明のマイクロカプセルをたとえば賦形剤にするには、一般に公知の製法に準じ、たとえば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロイドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑潤剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形する。

本発明のマイクロカプセルをたとえば経鼻投与製剤にするには、固状、半固状または液状のものに成形され、いすれも一般に用いられる製法で行なうことができる。たとえば、上記固状のものとしては、該マイクロカプセルをそのまま、あるいは

は賦形剤（例、グルコース、マンニトール、デンプン、儀結晶セルロースなど）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合物など）などを添加、混合して粉状の組成物とする。上記液状のものとしては、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とする。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらはいずれも、pH調節剤（例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを加えてもよい。

本発明のマイクロカプセルを坐剤とするには、油性または水性の固状、半固状あるいは液状のものを自体公知の方法で製造しうる。上記組成物に用いる油性基剤としては、マイクロカプセルを溶解しないものであればよく、たとえば高級脂肪酸のグリセリド（例、カカオ脂、ウイテブゾル類（ダイナマイトイノーベル社）など）、中級脂肪酸（例、ミグリオール類（ダイナマイトイノーベル社）

など）、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、たとえばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、たとえば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

本発明の徐放製剤の投与量は、主薬である水溶性薬物の種類と含量、剂形、薬物放出の持続期間、投与対象動物（例、マウス、ラット、ウマ、ウシ、人等の温血哺乳動物），投与目的により極々異なるが、該主薬の有効量であればよい。たとえば、人に1回あたりの投与量として、マイクロカプセルの重量が約1mgないし10mg、好ましくは約10mgないし20mgの範囲から、適宜選択することができる。なお、上記注射剤として投与する場合の懸濁溶液の容量は、約0.1ないし5ml、好ましくは約0.5ないし3mlの範囲から適宜選ぶことができる。

このようにして、通常の一回投与量より多い有効量の水溶性薬物、薬物保持物質および生体適合

性のある高分子重合物よりなり、長期間にわたって薬物を持続的に放出させることができるマイクロカプセルとして調製された医薬組成物が得られる。

本発明の徐放剤は、たとえば次の特徴を有する。

(1) 極々の投与剤形で水溶性薬物の徐放性が得られ、特に注射剤においては期待される治療を行なうのに、長期間投与が必要な場合、毎日投与するかわりに、一週間に一回、一月間に一回、あるいは一年間に一回の注射で、所望の薬理効果が安定して得られ、従来の徐放性剤に比較して、より長期にわたる徐放性が得られる。

(2) 生体内分解型高分子重合物を用い注射剤として投与する場合は、埋込みなどの外科手術が一切不用で、一般の脳内注射剤とまったく同様に容易に皮下および筋肉内に投与でき、再び取り出す必要がない。

また、腫瘍、炎症部位あるいはレセプターの存在する局所などにも直接投与でき、全身での副作用

を軽減し、効率よく長期にわたりその標的器官に薬物を作用させることができ、作用の増強が期待される。さらに、加藤らによって提唱されている腎臓癌・肺癌などの血管栓塞療法(ランセット(Lancet)，第2巻，第479～480頁，1979年)との際の動脈内投与にも用いることが可能である。

(3) 主薬の放出が連続的で、ホルモン拮抗剤、レセプター拮抗剤の場合などにおいては、毎日の短回投与よりも強い薬理効果が得られる。

(4) 薬物保持物質を用いているので、従来の液中乾燥法よりも、マイクロカプセル中に水溶性薬物を効率よく取込ませることができ、微細な、球状の整ったマイクロカプセルを得ることができる。

(5) マイクロカプセル壁を形成する高分子重合物から、その溶媒の脱離速度を変化させることにより、薬物放出速度を左右するマイクロカプセル表面の細孔の数と大きさを調整することができる。

以下に実験例および実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実験例 1

T A P - 1 4 4 は、成熟雌性ラットに高投与量の類回投与を行なうと、下垂体-性腺系の脱感受性によって、その発情周期が絶情間期(diestrus)で停止する。そして、この発情周期の停止は、T A P - 1 4 4 の投与を中止することによって遅かに回復することが知られている。そこで、この雌性ラットの発情周期の停止を指標にして、後述の実施例1で調製した8種類のマイクロカプセル中、それぞれ種類の異なる重合物で調製した7種類のマイクロカプセルと、内水槽中に溶解させるT A P - 1 4 4 の量を1/2あるいは2.5倍に変化させ、他は同様の方法で調製した2種類のマイクロカプセル(マイクロカプセルNo 0 3 9 および0 3 1 0 )について、作用の持続性を検討する。すなわち、少くとも1週間以上の灌垢試験によって選別した正常な4日の発情周期を示す1群5匹のSD系雌性ラット(14～16週齢)の後頸部皮下に、T A P - 1 4 4 として3mg/kgの投与量で、それぞれのマイクロカプセルを注射する。そ

の後、毎日、灌垢試験を行い、発情周期の変化を観察する。なお、注射に際しては、精製ゴマ油に分散させた油性懸濁液と、0.2% Tween 80, 0.5% ソジウムカルボキシメチルセルロース, 0.14% メチルパラベン, 0.014% プロピルパラベン、および8% D-ソルビトールの注射用蒸留水溶液に分散させた水性懸濁剤として行なう。

結果を表1に示す。表1から明らかのように、本発明のいずれのマイクロカプセルにおいても、所望する良好な作用の持続性を有することが分かる。

(以下余白)

## 実験例 2

T A P - 1 4 4 を雄性ラットに、高錫与量で頻回投与すると、雌性ラットにおけると同様に、下垂体-性腺系の脱感受性にもとづく内生殖系臓器の萎縮（臓器重畠の減少）が生じる。この作用を利用して、後述の実施例 1 で飼養した T A P - 1 4 4 のマイクロカプセルの作用持続性を検討する。すなわち、後述の実施例 1 で得られる群 0 3 2 および群 0 3 5 のマイクロカプセルを、T A P - 1 4 4 として 9 0 0 mg の投与量で、S D 系雄性ラット（6 遅齢）の後頸部皮下に注射し、1 週、2 週および 4 週後の内生殖系臓器を取り出し、その重量を測定する。対照群として、同週齢の未処置ラットをとり、同じ臓器重量に対する割合（%）を求め、表 2 に示す。マイクロカプセル群 0 3 2 投与群では、油性および水性懸滴剤の間に大きな差は見られず、翠丸で著明な重畠低下が 4 週間にわたって持続していることが示される。精のうにおいても、顕著な重畠低下が見られ、2 週後まで有意な低下がみられる。マイクロカプセル

表 1

マイクロカプセル群	処方	作用持続時間（日）	
		10 以上	10 以下
0 3 1	水性	19.0 ± 0.6	
0 3 3	水性	19.2 ± 0.5	
0 3 3	油性		19.2 ± 0.5
0 3 4	水性		12.3 以上
0 3 5	水性	5.9 ± 0.7 ± 6	
0 3 6	水性	11.7 ± 2 ± 1 ± 8	
0 3 7	水性	3.9 ± 8 ± 1 ± 8	
0 3 8	水性	3.5 ± 0 ± 1 ± 3	
0 3 9	水性	6.0 ± 0 ± 6 ± 2	
0 3 1 0	水性	1.9 ± 6 ± 0 ± 4	

a) 5 回の平均値±標準誤差

群 0 3 5 においても 1 週後に著明な翠丸と精のうの重畠低下がみられる。これらの結果から、本発明による T A P - 1 4 4 の徐放性注射剤が良好な持続作用を有していることが分かる。

(以下余白)

表 2

時間	臓器	マイクロカプセル群 0 3 2		マイクロカプセル群 0 3 5	
		油性	水性	水性	水性
1 週	翠丸	58.1 ± 8.3 ***	57.9 ± 7.4 ***	62.4 ± 5.3 *** a)	
	前立腺	94.6 ± 4.7	92.9 ± 9.9	86.7 ± 7.9	
	精のう	67.6 ± 10.6	62.7 ± 10.7 *	66.4 ± 7.7 *	
2 週	翠丸	53.4 ± 6.5 ***	65.1 ± 10.6 *		
	前立腺	67.2 ± 6.3 ***	85.1 ± 7.3		
	精のう	39.5 ± 6.3 ***	56.2 ± 7.8 **		
4 週	翠丸	77.1 ± 5.7 ***	58.0 ± 5.7 ***		
	前立腺	97.4 ± 4.6	87.2 ± 5.9		
	精のう	89.3 ± 2.7	80.5 ± 6.4 *		

a) 対照群（無処置の同週齢ラット）の該臓器重畠に対する割合（%）  
\*\*\* t - 検定において対照群に対して高度に有意差あり ( $p < 0.01$ )  
\* t - 検定において対照群に対して有意差あり ( $p < 0.05$ )

## 実施例 1

200mgのTAP-144を、あらかじめ加温（60～70℃）して溶液状としておいた20%ゼラチン水溶液2.5mlに溶解し、表3に示す7種類のポリ乳酸、あるいは乳酸-グリコール酸共重合物（分子量50000のポリ乳酸については2回繰り返し）の20%濃度のジクロロメタン溶液1.0mlに加え、超音波処理（20kHz, 100W, 数分間, 超音波細胞破壊器, 大岳製作所）して、充分微細なW/Oエマルションを調製し、直ちに氷冷してゼラチン凝を固化する。これを、あらかじめ氷冷しておいた100mlの0.5%ポリビニルアルコール（ゴーセノールEG-40, 日本合成化学工業）-1/30Mリン酸緩衝液（pH 6.0）中に注入し、ホモジナイザー（T.K.ホモミキサー, 特殊機器工業, 30V）で15秒間分散させ、W/O/Wエマルションを調製する。これを、速かにロータリーエバボレーターに移し、氷冷下、ジクロロメタンを脱離させる。気泡が立たなくなった後、徐々に、恒温水浴にて30°ない

し40℃まで加温し、有機溶媒の脱離を行なう。ガラスフィルターでろ過分取した後、蒸留水10mlで5回洗浄を行なう。これを、それぞれガラスシャーレに広げ、減圧下、1ないし3日間乾燥させた後、100メッシュの篩で筛過し、TAP-144のマイクロカプセルを製造する。

これらのマイクロカプセル10mgを1.0mlジクロロメタンに溶解し、1.0mlの蒸留水で10分間振とう抽出した後、水層のTAP-144含量を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で定量し、マイクロカプセル中に取り込まれたTAP-144の最初に加えた量に対する割合を取込み率として表3に示す。

（以下余白）

表3

マイクロカプセル/瓶	高分子量合物		分子量	取込み率 (%)
	乳酸/グリコール酸	分子量		
0.21	1.00/0	50000	6.7	
0.22	1.00/0	50000	5.5	
0.23	1.00/0	50000	1.9	
0.31	1.00/0	73000	70.4	
0.32	1.00/0	50000	70.7	
0.33	1.00/0	50000	71.5	
0.34	1.00/0	15000	54.8	
0.35	1.00/0	6800	55.8	
0.36	88.7/11.3	19000	44.0	
0.37	78.1/21.9	10000	58.3	
0.38	54.5/45.5	20000	53.1	

表3から明らかなように、第1水層を固化せずに、同様の条件で水中乾燥した場合（対照）の取込み率は1.9～6.7%と低く、本発明においては44.0ないし71.5%の高率が付られることが示される。また、分子量50000のポリ乳酸で行なった同じ調製法による繰返し実験では、ほぼ同じ取込み率が得られる。

## 実施例 2

あらかじめ加温（60℃ないし70℃）して溶液状とした20%ゼラチン水溶液に、200mgのTAP-144を加え、よく溶解する。これを膜いうちに20%ポリ乳酸（平均分子量50000）-ジクロロメタン溶液に加え、実施例1と同様に超音波処理し、微細なW/Oエマルションを調製する。これとは別に、25%グルタルアルデヒド水溶液5mlをジクロロメタン5mlで抽出（上記超音波発生装置を用い50W, 2分処理）し、その有機層を、先のエマルションに加え、4枚羽根のロータリミキサーを用い搅拌しながら、室温で6時間反応させる。その後、これに4mlの

エタノールアミンを加え、攪拌しながら、さらに1時間反応させた後、これを氷冷し、あらかじめ氷冷しておいた100mlの0.5%ポリビニールアルコール-1/30Mリン酸緩衝液(pH6.0)中に注入する。

以下、実施例1と同様に、W/O/Wエマルションを調製し、有機溶媒を脱着させて、TAP-144のマイクロカプセル(マイクロカプセル番0311)を分取する。また、上記の20%ゼラチン水溶液のかわりに、30%ヒト血清アルブミン水溶液を用いて、上記と同様グルタルアルデヒド処理し、TAP-144のマイクロカプセル(マイクロカプセル番0312)を調製する。

これらのマイクロカプセルを精製ゴマ油に分散させ、TAP-144として12mg/kgの投与量で、実験例1と同様にして成年雌性ラットの皮下に注射し、その作用の持続性を検討する。

その結果、表4に示すように、約4ヶ月にわたって作用の持続がみられ、これらのマイクロカプセルが良好な徐放剤であることが証明される。

4 族	マイクロカプセル番	保持時間(a)	作用持続時間(日)a)
		20%ゼラチン	30%ヒト血清アルブミン
	0311	147以上	114.8±5.9
	0312	30	

a) 5匹の平均直立強度差

#### 実施例3

乳酸-グリコール酸共重合物(組成比:88.7/11.3, 平均分子量19000)の3gを10mlジクロロメタンに溶解し、これに60°Cに加温した30%ゼラチン水溶液3mlに溶解した。200mgのLH-RH拮抗物質(N-Ac-[D-Phe<sup>1,2</sup>, D-Trp<sup>3</sup>, D-Arg<sup>6</sup>, D-Ala<sup>10</sup>]LH-RH)(特開昭58-126852号公報参照)溶液を加え、実施例1と同様の操作で超音波処理し、W/Oエマルションを調製する。これを速かに氷冷した後、あらかじめ氷冷しておいた、0.5%ポリビニールアルコール水溶液に分散し、以下実施例1と同様にしてジクロロメタンを脱着させ、LH-RH拮抗物質のマイクロカプセルを分取する。

#### 実施例4

エンケファリン誘導体(H-Tyr-D-Met(O)-Gly-EtPhe-NH-NHCOCH<sub>3</sub>-AcOH)(米国特許第4277394号, 参照), TAI-1399)500mgを、60°Cに加温した20%ゼラチン水

溶液2.5mlに溶解し、これを20%ポリ乳酸(平均分子量50000)ジクロロメタン溶液10ml中に注入し、実施例1と同様の操作を行ない、W/Oエマルションを調製する。これを氷冷下、0.5%ポリビニールアルコール-1/30Mリン酸緩衝液(pH6.0)中にて、W/O/Wエマルションを調製し、減圧下、ロータリーエバボレーターで有機溶媒を脱着させる。氷冷から35°Cまで加温して、気泡が発生しなくなった時点で、100メッシュのふるいで篩過し、ガラスフィルターでろ取し、TAI-1399のマイクロカプセルを製造する。

このマイクロカプセルを蒸留水10mlで4回洗浄した後、0.2%Tween80, 0.5%ソジウムカルボキシメチルセルロース, 10%マンニトールの水溶液中に再分散し、凍結乾燥し、用時分散型で、約2週間以上作用が持続するTAI-1399徐放性注射剤を製造する。

#### 実施例5

r-インターフェロン22億単位を、加熱

(60°C) した 20% ゼラチン水溶液に溶解し、これを 20% ポリ乳酸(平均分子量 73000)ジクロロメタン溶液 1.0 ml 中に加え、以下、実施例 1 と同様の方法で、氷冷下、W/O/W エマルジョンを調製し、ロータリーエバボレーターを用いて脱溶媒し、固化したマイクロカプセルをろ取し、アインターフエロンのマイクロカプセルを製造する。

このマイクロカプセルを 1.0 ml 蒸留水で 4 回洗浄し、再び、0.2% トワイーン(Tween) 80, 0.5% ソジウムカルボキシメチルセルロース、8% D-ソルビトール水溶液 5.0 ml 中に分散し、その 1 ml を、それぞれ所定のガラスバイアルに小分け充填した後、頃結乾燥する。これを用時、0.4% メチルパラベン、0.04% プロピルパラベンを含む注射用蒸留水 1 ml 中に分散し、1 回投与量約 2500 万単位のアインターフエロン徐放性注射剤を製造する。

## 実施例 6

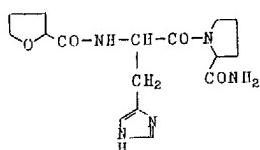
合成血中胸腺因子(FTS)(H-Glu-Ala-Lys

-Ser-Gln-Ala-Gly-Ser-Ala-OH) 3.0 ml とヒト血清アルブミン 7.5 ml とを蒸留水 2.5 ml 中に溶解し、これを 3% 乳酸-グリコール酸共重合物(組成比: 7.8.1 / 2.1.9, 平均分子量 10000) のジクロロメタン溶液 1.0 ml 中に加え、実施例 1 と同様の方法で W/O/W エマルジョンを調製する。これに、2.5% グルタルアルデヒド水溶液 3 ml のジクロロメタン抽出液 3 ml を加え、搅拌下、5 時間反応させる。これに、エタノールアミン 3 ml を加えて、さらに 1 時間搅拌する。この W/O エマルジョンを 0.5% ポリビニルアルコール水溶液 1.0 ml 中に注入し、以下、実施例 1 と同様の方法で W/O/W エマルジョンを調製し、ロータリーエバボレーターを用いて脱溶媒し、固化したマイクロカプセルを分取する。

このマイクロカプセルを実施例 5 と同様の分散媒 2.0 ml に再分散して、その 2 ml づつをガラスバイアルに分注した後、頃結乾燥を行い、1 回投与量約 1.5 ml の FTS を含有する徐放性注射剤を製造する。

## 実施例 7

式



で表わされる甲状腺ホルモン誘導体のケエン酸塩(DN-1417) 5.0 ml を、加温(60°C)して溶液状とした 2% ゼラチン水溶液 2.5 ml 中に溶解し、20% ポリ乳酸(平均分子量 50000)ジクロロメタン溶液 1.0 ml 中に加え、以下、実施例 1 と同様の方法で W/O/W エマルジョンとした後、氷冷下で W/O/W エマルジョンを形成し、有機溶媒を脱溶し、DN-1417 のマイクロカプセルを製造する。

このようにして得られたマイクロカプセルをろ取して、40°C で 24 時間減圧乾燥した後、100 メッシュのふるいで筛选し、その 5.0 ml をバイアル充填し、用時分散して用いる DN-1417 約 7.5 ml 含有の徐放性注射剤を製造する。

## 実施例 8

乳酸-グリコール酸共重合物(組成比: 54.5 / 45.5, 平均分子量: 20000)の 2 g を 1.0 ml デクロロメタンに溶解し、これに、あらかじめ加温(約 60°C)して溶液状とした 4.0 ml マイトマイシン C の 20% ゼラチン水溶液 3 ml を加えさらにこれを、実施例 1 と同様の操作を行ないマイトマイシン C のマイクロカプセルを調製する。

これを減圧乾燥した後、100 メッシュのふるいで筛选し、その 2.0 ml をとり、用時分散して用いるマイトマイシン C 約 2.0 ml 含有する徐放性注射剤とする。

## 実施例 9

20% 乳酸-グリコール酸共重合物(組成比: 7.8.1 / 2.1.9, 平均分子量: 10000)のジクロロメタン溶液に、あらかじめ加温して溶液状とした硫酸ゲンタマイシン 1.5 g 含有の 20% ゼラチン水溶液 3 ml を加え、さらにこれを実施例 1 と同様の操作に付してマイクロカプセル

特開昭60-100516(14)

グリコール酸共重合物(54.5/45.5, 平均分子量20000)の25%ジクロロメタン溶液10mlに加え、以下、実施例1と同様の方法でマイクロカプセルを製造する。

実施例12

塩酸モルヒネ500mgを、あらかじめ加温溶解した20%ゼラチン溶液2.5mlに溶解し、これをポリ乳酸(平均分子量15000)の20%ジクロロメタン溶液10mlに加え、以下、実施例1と同様の方法で調製し、徐放性を示す注射用マイクロカプセルを製造する。

実施例13

ジクロフェナツクナトリウム150mgを、あらかじめ加温溶解した20%ゼラチン溶液2.5mlに分散溶解し、これをポリ乳酸(平均分子量15000)の20%ジクロロメタン溶液10mlに加え、以下、実施例1と同様の方法でマイクロカプセルを製造する。

実施例14

塩酸メチルエフェドリン1gを、あらかじめ加

を調製する。

これを減圧乾燥した後、崩壊して、その350mgをとり、用時分散して用いるゲンタマイシン約100mgを含有する徐放性製剤を製造する。

実施例10

ポリ乳酸(平均分子量:15000)3gを10mlジクロロメタンに溶解し、これにあらかじめ調製した43000単位の血液凝固因子の第V因子および15mgのクエン酸ナトリウムを含有する20%ゼラチン水溶液3mlを加え、さらにこれを実施例4と同様の操作を行ないマイクロカプセルを調製する。

これを、再分散する際に20mlの分散媒を用い、その2mlづつをバイアルに充填した後、凍結乾燥し、用時分散型で1バイアル中約3000単位の血液凝固第V因子を含有する徐放性注射剤を製造する。

実施例11

スルビリン2gを、あらかじめ加温溶解した20%ゼラチン溶液3mlに溶解し、これを乳酸-

温溶解した20%ゼラチン溶液2.5mlに溶解し、これをポリ乳酸(平均分子量50000)の20%ジクロロメタン溶液10mlに加え、以下実施例1と同様の方法で、注射用塩酸メチルエフェドリンのマイクロカプセルを製造する。

実施例15

塩酸クロルプロマジン1gを、あらかじめ加温溶解した20%ゼラチン溶液3.0mlに溶解し、これを乳酸-グリコール酸共重合物(88.7/11.3, 平均分子量19000)の20%ジクロロメタン溶液10mlに加え、以下、実施例1と同様の方法で、注射用塩酸クロルプロマジンのマイクロカプセルを製造する。

実施例16

メタンスルホン酸ブリゾール50mgをあらかじめ加温溶解した30%ゼラチン溶液3.0mlに溶解し、これを乳酸-グリコール酸共重合物(78.1/21.9, 平均分子量10000)の30%ジクロロメタン溶液10mlに加え以下、実施例1と同様の方法で、注射用メタンスルホン酸

ブリゾールのマイクロカプセルを調製する。

実施例17

塩酸クロルジアゼポキシド600mgを用い、実施例11と同様の方法で、マイクロカプセルを製造する。

実施例18

メトクロプロミド800mgを用い、実施例12と同様の方法で、注射用メトクロプロミドのマイクロカプセルを製造する。

実施例19

イミプラミン1gを用い、実施例15と同様の方法で、注射用イミプラミンのマイクロカプセルを製造する。

実施例20

塩酸ジエンヒドラミン750mgを用い、実施例14と同様の方法で、注射用塩酸ジエンヒドラミンのマイクロカプセルを製造する。

実施例21

塩酸エチレフリン750mgを用い、実施例15と同様の方法で、注射用塩酸エチレフリンのマイ

クロカプセルを製造する。

実施例 22

塩酸プロプラノール 300mg を用い、実施例 14 と同様の方法で、注射用塩酸プロプラノールのマイクロカプセルを製造する。

実施例 23

塩酸オキシフェドリン 250mg を用い、実施例 12 と同様の方法で、注射用塩酸オキシフェドリンのマイクロカプセルを製造する。

実施例 24

ペントリニウム 800mg を用い、実施例 11 と同様の方法で、ペントリニウムのマイクロカプセルを製造する。

実施例 25

塩酸フェンファルミン 1g を用い、実施例 13 と同様の方法で、塩酸フェンファルミンのマイクロカプセルを製造する。

実施例 26

ヘパリンナトリウム 200 万単位を用い、実施例 15 と同様の方法で、ヘパリンナトリウムのマ

イクロカプセルを製造する。

実施例 27

アドレノクロムモノアミノグアニジンメタンスルホン酸塩 400mg を用い、実施例 12 と同様の方法で、注射用マイクロカプセルを製造する。

実施例 28

イソニアジド 800mg を用い、実施例 16 と同様の方法で、注射用イソニアジドのマイクロカプセルを製造する。

実施例 29

リン酸ナトリウムブレドニゾロン 750mg を用い、実施例 15 と同様の方法で、リン酸ナトリウムブレドニゾロンのマイクロカプセルを製造する。

実施例 30

酒石酸レバロルファン 100mg を用い、実施例 16 と同様の方法で、注射用酒石酸レバロルファンのマイクロカプセルを製造する。

代理人弁理士 天井 作次

